

THÈSE

POUR LE

643

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yvonne BERMI

Née le 13 Juillet 1908, à Gèronce (Basses-Pyrénées).

DÉVELOPPEMENT DE FOLLICULE
OVARIEN HUMAIN

PROVOQUÉ PAR ACTION DE COMPLEXE
HORMONAL DIT ANTÉHYPOPHYSAIRE
D'ORIGINE URINAIRE (Mitosine Gamétotrope)

Président : A. GOSSET, Professeur.

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS (6°)

1935

843

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yvonne BERMI

Née le 13 Juillet 1908, à Gèronce (Basses-Pyrénées).

DÉVELOPPEMENT DE FOLLICULE OVARIEN HUMAIN

PROVOQUÉ PAR ACTION DE COMPLEXE
HORMONAL DIT ANTÉHYPOPHYSAIRE
D'ORIGINE URINAIRE (Mitosine Gamétotrope)

Président : **A. GOSSET**, Professeur.

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS (6°)

1935

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET

Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LÈREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale et orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOIGNOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.).. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON.. Physique.
 FEY. Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD. Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN.. .. Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neuro-psychiatrie.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX.. Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BROCC.	} Clinique chirurgicale. (suite)
ALAJOUANINE .		CADENAT	
AUBERTIN		GATELLIER ...	
BRULE		HEITZ-BOYER..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	} Clinique obstétricale.
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL-			
LERY-RADOT .		GUÉNIOT.	
SÉZARY.		LE LORIER....	
		LEVY-SOLAL ..	
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

*trop faible témoignage de ma grande
affection et de ma vive gratitude.*

A MADAME HERBAUT,

en gage d'affectueuse reconnaissance.

MEIS ET AMICIS.

A Monsieur le Professeur GOSSET,
Professeur de Clinique Chirurgicale,
Chirurgien de l'Hôpital de la Salpêtrière,
Membre de l'Institut,
Grand Officier de la Légion d'Honneur,

*qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

*Hommage de profonde admiration et
de déférente gratitude.*

A LA MEMOIRE DE NOTRE MAÎTRE,
Monsieur le Professeur PROUST,
Professeur de Clinique Gynécologique,
Chirurgien de l'Hôpital Broca,
Officier de la Légion d'Honneur,

arraché trop tôt à l'affection et à l'admiration de ses élèves.

Il nous avait fait comprendre l'intérêt de l'étude des observations expérimentales recueillies dans son service de l'Hôpital Broca et qui sont la base de notre thèse.

Hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur René MORICARD,
Chef de Clinique,
Assistant Médical à la Clinique Gynécologique
de la Faculté de Médecine de Paris,

*qui nous a inspiré cette thèse et en a
guidé l'exécution avec une grande
bienveillance.*

*En témoignage de notre vive recon-
naissance et de notre respectueuse
sympathie.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX:

Stage:

MM. le Professeur SERGENT;
le Professeur OMBREDANNE;
le Docteur HALBRON.

Externat:

MM. le Professeur Pierre DUVAL;
le Professeur SERGENT;
le Professeur J.-L. FAURE;
le Professeur BRINDEAU;
le Docteur WEISSENBACH;
le Professeur PROUST (*in memoriam*).

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE.

INTRODUCTION

Dans leurs recherches publiées en 1926, Zondek et Aschheim ont prouvé qu'il est possible d'exciter la fonction ovarienne, plus particulièrement de déterminer la sécrétion des hormones ovariennes qui est simultanée du développement folliculaire et de la formation du corps jaune.

En 1927, ils ont montré que l'injection d'urine de femme enceinte produit des effets analogues à ceux de l'implantation de tissu antéhypophysaire. A partir de l'urine humaine, on peut obtenir un extrait actif ou complexe hormonal qui provoque le développement folliculaire, la maturation de l'ovocyte et la luteinisation dans l'ovaire de souris impubère à des doses de l'ordre de 0 mgr. 01.

L'activité de ce complexe hormonal n'a jamais été clairement démontrée chez la femme en raison de l'impossibilité d'explorer facilement l'ovaire. Nous avons pu le faire à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Broca sur des malades greffées depuis plusieurs mois ou plusieurs années suivant la technique de M. Douay. Les résultats cliniques de ces greffes ont été publiés dans la thèse de Mlle Bizou.

La greffe sous-cutanée vulvaire permet l'exploration directe de l'état de l'ovaire et l'observation des variations de volume périodiques dont il est le siège.

Dans deux cas de greffes ayant cessé de grossir périodiquement depuis plusieurs mois, nous avons pu faire développer l'ovaire au moyen d'un complexe hormonal, dit antéhypophysaire d'urine de femme enceinte (mitosine gametotrope).

Dans un cas, nous avons pu, par ponction, retirer du liquide folliculaire légèrement hémorragique et y caractériser la présence de folliculine, ce qui démontre l'effet de développement folliculaire lié à l'activité thérapeutique du complexe hormonal injecté.

HISTORIQUE

I. — Les hormones antéhypophysaires.

La notion de sécrétion interne a été introduite par Cl. Bernard. Brown-Séquard (1890) a préparé et expérimenté les premiers extraits testiculaires. Il faut arriver à Starling (1905), avec la découverte de la sécrétine pour avoir la première définition des hormones, ces « messagers chimiques » qui « doivent être transportés dans le sang de l'organe où elles sont produites à l'organe sur lequel elles agissent ».

Gley, en 1920, précise que pour pouvoir affirmer l'existence d'une hormone, il faut :

1° Déterminer les phénomènes de déficit liés à la disparition d'un tissu ou d'un organe.

2° Etudier les moyens de remplacement par des extraits de cet organe.

En 1921, Evans et Long montrent que l'injection intrapéritonéale de tissu antéhypophysaire broyé en solution aqueuse, déclanche le gigantisme chez le rat. Ils notent un effet de lutéinisation de l'ovaire. L'examen du cycle vaginal par la méthode des frottis vaginaux de Stockard et Papanicolaou leur montre des signes de diœstrus persistant, c'est-à-dire de repos vaginal. Mais les résultats de croissance somatique observés, leur font négliger l'analyse systématique de l'effet ovarien, et se basant sur l'étude du vagin, ils admettent un antagonisme entre croissance et fonction génitale. Evans a ainsi méconnu les effets d'excito-sécrétion hormonale provoqués par l'hypophyse.

C'est en janvier 1926 que Zondek et Aschheim ont pré-

cisé que l'implantation d'antéhypophyse de bœuf à la souris femelle impubère de 7 gr. déclanche le rut.

En 1927, ils montrent qu'on obtient :

en 70 h., un effet de maturation des follicules ovariens,
en 100 h., leur transformation lutéinique.

De plus, fait capital, l'hypophyse n'a aucune action sur l'animal castré. Elle agit donc par l'intermédiaire de l'ovaire. Le rut est secondaire au développement ovarien (Aschheim).

L'implantation hypophysaire surcharge l'organisme d'une hormone qui provoque le développement folliculaire accompagné de sécrétion de l'hormone ovarienne. Zondek et Aschheim apportent en même temps un test relativement simple de l'action de cette hormone sur l'ovaire.

Lœwe, la même année, découvre l'élimination urinaire de la folliculine.

En juillet 1927, Aschheim et Zondek montrent l'importance de l'élimination urinaire de folliculine et d'hormone antéhypophysaire au cours de la grossesse. L'effet de lutéinisation de l'ovaire de souris impubère après injection d'urine pourra servir à déterminer l'état de gestation chez la femme. L'énorme importance de cette observation a fait centrer sur elle la plupart des recherches. L'injection de 3 cm³ d'urine en six fractions de 0 cm³, 5 provoque, à la 100^e heure, la puberté précoce avec formation de corps jaunes et de points hémorragiques. Cette réaction n'est pas spécifique de l'état de grossesse en tant qu'effet de lutéinisation (Oesterreicher, Fiessinger, Proust, Moricard, Rodier); par contre, elle est constante dans la grossesse, et à la dose de 3 cm³, les urines de grossesse peuvent être considérées comme les seules à donner un effet de lutéinisation de l'ovaire de souris impubère.

Sur l'étude des éliminations urinaires hormonales, Aschheim, en 1928, admet l'existence de deux hormones actives sur l'ovaire :

Une liée à la maturation folliculaire;

Une liée à la formation des corps jaunes.

Cette opinion est reprise par Zondek en 1929-1930.

Ces auteurs admettent l'identité des hormones antéhypophysaires et des hormones dites antéhypophysaires trouvées dans l'urine, notion actuellement très discutable.

En 1931, dans son livre sur les hormones de l'ovaire et de l'hypophyse, Zondek admet que l'injection d'urine peut déterminer chez la souris impubère trois effets différents:

Réaction I. — Maturation folliculaire, ovulation, apparition de l'œstrus.

Réaction II. — Points hémorragiques et souvent follicule en voie de lutéinisation.

Réaction III. — Lutéinisation, formation de corps jaunes atypiques.

La réaction I caractérise le prolan A.

La réaction III, caractérise le prolan B.

Aschheim, la même année, 1931, injectant des extraits d'urines de femmes ménopausiques ou atteintes de cancer génital, provoque seulement la maturation folliculaire.

Il injecte ultérieurement un extrait antéhypophysaire alcalin et il provoque l'ovulation et la formation de corps jaunes.

Il donne ainsi une définition différente des réactions I, II, III.

Réaction I. — Développement folliculaire.

Réaction II. — Follicules hémorragiques.

Réaction III. — Corps jaunes avec ovule inclus.

Ainsi Aschheim et Zondek n'étaient pas d'accord au début de 1933 sur la définition même des hormones.

Depuis, Zondek a abandonné la définition du prolan A, comme provoquant l'ovulation.

En 1933-34, M. Moricard a mis en évidence les contradictions existant dans les définitions de Zondek et d'Aschheim.

De plus, Moricard a fait remarquer que dans toutes les recherches poursuivies sur l'ovaire, on a négligé l'analyse de la maturation de l'ovocyte, tandis que sur le testicule on a étudié la spermatogénèse et pris pour critère l'effet de formation des spermatozoïdes (Smith) ou le développement des vésicules séminales (Steinach, Brouha-Simonnet). Moricard a pris pour critère d'activité de l'hormone antéhypophysaire sur l'ovaire l'apparition du « vacuome radié » et le déclanchement de la première mitose réductionnelle dans l'ovocyte des follicules mûrs chez le lapin, ce phénomène précédant immédiatement l'ovulation et la formation du corps jaune.

Moricard a proposé le terme de « mitosine » pour désigner les hormones antéhypophysaires. Il considère que cet effet mitotique n'est que la résultante apparente des actions d'ordre bio-chimique que la mitosine détermine sur le métabolisme cellulaire, en particulier sur le métabolisme des hydrates de carbone et des graisses et vraisemblablement sur les phénomènes d'oxydation par l'intermédiaire du corps thyroïde.

Moricard a proposé le terme de « mitosine gamétotrope », pour définir le complexe hormonal plus généralement actif sur l'ovaire et trouvé dans l'urine de femme enceinte. Le terme de complexe hormonal sert à désigner un extrait biologiquement actif, mais dont la substance active ou les substances actives n'ont pas encore été isolées à l'état de pureté. L'origine de ce complexe hormonal peut être fort variable; soit un tissu endocrinien, soit un liquide organique sans spécificité fonctionnelle. C'est ainsi que le complexe hormonal trouvé dans l'urine de femme enceinte, qui a une activité biologique analogue à celle du complexe hormonal hypophysaire, est très vraisemblablement d'origine placentaire (Philipp) et peut-être plus spécialement élaboré par les cellules de Langhans (Proust, Parat et Palmer).

LE PROBLÈME DE LA PLURALITÉ
DES HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES

Le problème de la pluralité des hormones antéhypophysaires représente une des questions les plus confuses de la physiologie hypophyso-ovarienne.

Avec Aschheim, certains auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence de deux hormones antéhypophysaires actives sur l'ovaire :

L'hormone de maturation folliculaire,

L'hormone de lutéinisation,

notion qui a été basée sur les résultats d'analyse urinaire.

Le prolan A tel qu'il a été défini par Zondek n'existe pas en tant qu'hormone produisant le développement folliculaire et l'ovulation. Cette définition correspond à une erreur d'observation faite par Zondek (Moricard).

Par contre, avec Aschheim, on peut admettre qu'à partir de l'urine de femme ménopausique ou atteinte de cancer des voies génitales, on obtient des extraits qui déclenchent seulement la maturation folliculaire avec des variations de doses de 1 à 14 (Fiessinger). On peut obtenir un effet massif de maturation folliculaire avec jusqu'à 30 follicules mûrs par tranche de section ovarienne. Cet effet est fonction de la dose injectée. L'action de cette hormone sur le souriceau mâle a été étudiée par Aschheim qui admet qu'elle n'a pas d'action sur les vésicules séminales et qu'elle élève la production des spermatozoïdes.

Du point de vue physiologique, la notion d'une hormone spéciale à la lutéinisation est un contresens physiologique. Elle néglige un fait fondamental mis en évidence par l'étude de l'ovogénèse chez le lapin : la formation d'un ovule au sens strict du mot précède constamment la formation du corps jaune et les conditions de formation de l'ovule sont les conditions de formation du corps jaune (Moricard).

Aucun des auteurs ayant affirmé l'existence d'une hor-

mone spéciale à la lutéinisation n'a confirmé ni démontré cette hypothèse.

En 1931, Fevold, Hisaw, Léonard ont déclaré avoir réalisé la séparation de deux hormones antéhypophysaires actives sur l'ovaire et, en 1932, ils n'ont pas confirmé leurs premières affirmations mais admis seulement l'existence de cette dualité hormonale. Dans les faits rapportés par ces auteurs, l'étude de la maturation de l'ovocyte a été négligée.

En 1934, le professeur Brindeau et H. Hinglais ont obtenu, par fractionnement acétonique à partir du sérum d'une femme porteuse de môle hydatiforme, un extrait inactif sur la souris femelle impubère et actif sur le souriceau mâle. Cet extrait n'a aucune action chez la souris femelle impubère quand il est injecté seul. Mais associé au prolan A (préparé à partir d'urines de femme ménopausique ou castrée), il provoque, chez ce même animal, la lutéinisation des ovaires avec quelques follicules hémorragiques. De plus, ces auteurs ont décrit « un effet de sensibilisation du follicule ovarien à l'action du prolan B », effet qui ne se confond pas avec la maturation du follicule et qui serait provoqué par une troisième hormone distincte du prolan A, « l'hormone de sensibilisation folliculaire ou de prélutéinisation ».

Il y aurait donc trois éléments au moins dans le prolan :

- 1° L'hormone de maturation folliculaire;
- 2° L'hormone de prélutéinisation;
- 3° L'hormone de lutéinisation.

Les auteurs admettent l'identité des produits antéhypophysaires et des principes de l'organisme gravis.

La question de la multiplicité des hormones antéhypophysaires paraît être arrivée à un degré de complexité extrême.

S'il est actuellement impossible de démontrer que ces hormones multiples n'existent pas, il est à remarquer que leur isolement, très souvent affirmé, n'a jamais été réalisé.

Moricard considère ces hormones trouvées dans l'urine comme des formes d'élimination urinaire de l'hormone normalement sécrétée par l'antéhypophyse ou élaborée au niveau du placenta et plus spécialement au niveau des cellules de Langhans (Proust, Parat, Palmer). De même que pour les nombreuses folliculines qui ont chacune une activité différente (l'hydrate de folliculine est plus actif sur l'ouverture du vagin du rat que la folliculine), les effets différents obtenus à partir des complexes hormonaux d'origine urinaire ne correspondent pas forcément à des hormones différentes. La chimie a montré la multiplicité des corps représentant les folliculines: elle réunira sans doute les diverses hormones antéhypophysaires trouvées dans l'urine.

On connaît d'ailleurs la multiplicité des fonctions de l'antéhypophyse et il faudrait admettre aussi l'existence:

- d'une hormone thyroïdienne (Basset, Aron, Collip);
- d'une hormone parathyroïdienne (Collip);
- d'une hormone surrénienne (Evans);
- d'une hormone liée au métabolisme des graisses (Anselmin);
- d'une hormone liée au métabolisme des hydrates de carbone (Houssay).

La multiplicité des hormones antéhypophysaires tient pour une grande part à la multiplicité des actions apparentes de l'antéhypophyse.

II. — Les hormones ovariennes.

1° *La Folliculine.*

La preuve de l'existence d'hormones ovariennes est postérieure à la mise en évidence expérimentale de l'action d'extraits antéhypophysaires sur l'ovaire.

C'est en septembre 1923 qu'Allen et Doisy prouvent l'existence d'une hormone ovarienne contenue dans le liquide folliculaire.

Ils injectent du liquide folliculaire de truie à des souris et à des rates castrées et provoquent, en 48 heures, la kératinisation vaginale contemporaine de l'œstrus, comme le montrent les frottis vaginaux selon la technique de Stockard et Papanicolaou. Ce test d'une grande simplicité a facilité, dans une large mesure, l'étude de l'hormone folliculaire et son dosage.

En février 1924, Courrier expérimente le liquide folliculaire chez le cobaye castré et en juin montre que l'hormone folliculaire traverse le placenta. Mais cette hormone, dénommée folliculine par Courrier, œstrine par Parkes, hystéauxine par Champy, n'a été isolée à l'état de pureté qu'en 1929.

C'est Doisy qui, le premier, en 1929, la cristallise à partir des urines, il l'appelle theeline.

Deux mois plus tard, Butenandt en donne la première formule brute: $C^{18} - H^{22} - O^2$. On sait aujourd'hui qu'on peut relier chimiquement entre eux les corps suivants: cholestérine, acides biliaires, hormone sexuelle mâle, folliculine, équilénine, carbures cancérigènes.

ORIGINE DE LA FOLLICULINE

On a considéré longtemps que le liquide folliculaire était à l'origine de la folliculine. Parkes, par ses expériences de radiothérapie ovarienne chez la souris, montre qu'après destruction des follicules ovariens, l'œstrus persiste, périodique. L'étude cytologique prouve que le liquide folliculaire « ne sort pas » du follicule en développement (Moricard). La folliculine est sécrétée par la thèque interne qui représente la glande endocrine du follicule ovarien (Aschheim, Zondek), tandis que la granulosa est avascu-

laire. La folliculine sécrétée par la thèque interne peut se diviser en deux parties :

Une partie passe dans le sang,

le reste, à travers la granulosa, pénètre dans le liquide folliculaire. La folliculine contenue dans le liquide folliculaire joue vraisemblablement un rôle fondamental dans la maturation de l'ovule (Moricard).

Ces notions sont en accord avec la théorie de l'interstitielle de Bouin.

FONCTIONS DE LA FOLLICULINE

1° *Fonction propre.* — Nous n'insisterons pas sur la fonction propre de la folliculine, aujourd'hui bien connue (Allen, Doisy, Courrier, Champy). Cette fonction est mise en évidence par l'action de substitution que la folliculine exerce chez l'animal impubère et l'animal castré. On sait qu'elle détermine chez eux, au niveau du tractus génital, les phénomènes prolifératifs et sécrétoires caractéristiques du rut. Aux doses de 1 gamma (= 10 unités internationales) chez la souris castrée, on peut considérer la prolifération utérine comme spécifique de la folliculine. La folliculine est nécessaire à l'action de l'hormone lutéinique dont elle n'est pas physiologiquement antagoniste (Moricard). Son action sur le vagin consiste, chez la souris, en hyperplasie et kératinisation secondaire facile à mettre en évidence par la méthode des frottis vaginaux.

L'injection de folliculine détermine la prolifération de la glande mammaire, même chez le mâle.

On connaît son action sur la contractilité de la musculuse utérine (Simonnet);

sur la réceptivité du muscle utérin à l'hormone du lobe intermédiaire d'hypophyse (hormone du lobe postérieur).

Elle joue également un grand rôle dans la différenciation des caractères sexuels secondaires (Champy) : elle féminise le plumage des castrats.

La folliculine n'est pas une hormone spécifiquement femelle, on la trouve chez le mâle (Laqueur), de même qu'on trouve de l'hormone sexuelle mâle dans l'urine de femme (Siebke). On sait d'ailleurs que la folliculine n'a pas de spécificité zoologique. Bien plus, il faut étendre sa fonction du règne animal au règne végétal. Elle a une action:

sur la croissance des plantes;

la formation de la fleur et des fruits (Schöeller et Gobbel).

Butenandt l'a cristallisée dans les noyaux de palme (1932). Il ne s'agit pas seulement d'une analogie entre les phénomènes de croissance des plantes et le développement du tractus génital des animaux, mais d'une véritable identité fonctionnelle (Moricard).

La folliculine est donc une hormone de croissance. Son action sur le tractus génital n'est qu'un cas particulier de cette fonction très générale.

2° *Fonction de régulation endocrinienne.* — La folliculine ne provoque pas le développement folliculaire. Son action sur le follicule ovarien, sur le corps jaune, est très discutée.

Elle a une action certaine sur l'hypophyse: injectée chez des rates castrées, elle fait disparaître les « cellules de castration », dans l'hypophyse (Dohrn).

Après castration, l'activité de l'hypophyse mesurée par implantation chez le rat impubère, est augmentée (Evans).

3° *Action pharmacodynamique.* — C'est, chez un animal adulte en équilibre endocrinien, l'action obtenue en surchargeant son organisme d'une hormone. Cette action n'existe pas dans les conditions physiologiques.

L'antagonisme hormonal décrit par Courrier, l'effet cancérigène du benzoate de folliculine rapporté par Lacasagne, sont des actions d'ordre pharmacodynamique.

4° *Action de la folliculine chez la femme castrée.* — Chez les femmes castrées qui ont conservé l'utérus, elle déter-

mine, associée à l'hormone lutéinique, la menstruation (Kaufmann).

Subjectivement, les injections de folliculine suppriment ou diminuent les troubles de la ménopause chirurgicale: bouffées de chaleur, douleurs rhumatoïdes, etc. (Jayle).

2° *La lutéine*

La notion d'une fonction endocrinienne du corps jaune a été émise par Prenant (1898) et démontrée par Bouin et Ancel (1909).

La preuve de l'existence d'une hormone lutéinique a été faite par Corner et W. Allen en 1929. Par injection de certains extraits de corps jaune de truie à une lapine castrée immédiatement après coït, ils font apparaître des phénomènes pseudo-gestatifs, caractérisés par la « dentelle utérine » décrite par Bouin et Ancel en 1910; ils peuvent également faire évoluer la grossesse, en l'absence de l'ovaire. Ils ont donc injecté une hormone qui peut suppléer le corps jaune.

L'hormone lutéinique a été isolée par Butenandt et Fels en 1934, elle est chimiquement voisine de la folliculine.

La lutéine ou progestine est essentiellement l'hormone de la nidation de l'œuf. Elle différencie les tissus préalablement développés par la folliculine. On connaît son rôle dans le maintien de la grossesse: la castration ou simplement l'exérèse du corps jaune dans la première semaine de la gestation empêche la nidation chez la lapine.

La lutéine ne peut agir que si l'utérus a subi l'action de la folliculine. Pour que la lutéine agisse, il est nécessaire qu'il n'y ait pas surcharge de folliculine (Courrier), il est nécessaire qu'elle soit présente (Hisaw). Il y a synergie fonctionnelle des actions de la folliculine et de la lutéine (Moricard).

D'ailleurs les phases folliculaire et lutéinique du cycle

ovarien, si faciles à distinguer au point de vue histologique, ne sont pas séparées au point de vue hormonal (Champy); chez la femme, la période de folliculinémie maxima correspond à la période d'activité du corps jaune (Frank, Siebke).

GREFFES OVARIENNES

Historique et étude des greffes chez les animaux

Les greffes chez les mammifères. — Réalisée pour la première fois en 1762 par Hunter, qui essaya de greffer des testicules de coq dans le péritoine d'une poule, la greffe des glandes sexuelles a pris dans la biologie expérimentale contemporaine une place considérable.

C'est surtout à partir de 1896, après les travaux de Knauer en Allemagne, qu'elle a été pratiquée. Celui-ci a réalisé des auto-transplantations d'ovaires chez la lapine: la greffe prend et, fait capital, l'ovulation s'y produit et peut être suivie de gestation.

Grigorieff, en 1897, confirme ces résultats par l'étude histologique des greffons qui montre des follicules développés et des corps jaunes comme chez l'animal normal.

Carrel et Guthrie, en 1906, réalisent des greffes chez la chatte et essaient des transplantations en masse de l'ovaire avec anastomoses vasculaires.

Donc, le tissu ovarien greffé continue à vivre et poursuit son cycle normal.

Un grand progrès dans l'étude des greffes sexuelles a été réalisé par Steinach (1910-1920), qui par ses expériences célèbres de la masculinisation du cobaye femelle infantile par implantation testiculaire, a prouvé la possibilité de l'action hormonale du tissu endocrinien greffé.

Avec tous les expérimentateurs, il insiste sur la difficulté de l'homogreffe chez les mammifères adultes et il a l'idée de faire des homo-transplantations de testicules infantiles qui réussissent.

Déjà Foa, en 1900-1901, avait montré avec quelle facilité se développent les ovaires jeunes, même si la femelle porte-greffe n'est pas castrée.

Pettinari (1928), étudiant les greffes ovariennes chez le chien, le rat, le cobaye, conclut que « pour que la greffe soit possible, il faut que l'organisme receveur soit en état de carence absolue ou relative par rapport à l'hormone sexuelle », c'est la loi de carence hormonale qui introduit dans la question des greffes génitales la notion de l'animal réceptif.

Les greffes chez les oiseaux. — Mais c'est peut-être chez les oiseaux, surtout chez les gallinacés, que les greffes ont donné les résultats les plus intéressants par l'étude de leur action sur les caractères sexuels secondaires.

C'est l'étude des greffes qui a permis à Pézard d'introduire dans l'endocrinologie sexuelle des notions nouvelles :

1° La notion du minimum efficace (loi du tout ou rien);

2° La notion de seuils différentiels pour chaque caractère sexuel secondaire, démontrant en même temps que les caractères sexuels secondaires sont sous la dépendance des glandes mâle et femelle par un mécanisme hormonal, et que ces glandes transplantées continuent à sécréter les hormones dont dépendent ces caractères.

Caridroit (1926) reprend les expériences de Pézard chez les gallinacés; complétées par des examens histologiques systématiques, les résultats de ses travaux sont du plus haut intérêt biologique. Il réalise facilement des autotransplantations avec, dans tous les cas, pénétration vasculaire rapide et conservation de la structure ovarienne ou testiculaire normale.

Il confirme l'existence d'un temps de latence, déjà signalé par Pézard, entre l'opération et l'extériorisation de l'effet hormonique, temps pendant lequel se fait la vascularisation de la greffe.

On lui doit surtout des travaux originaux sur l'intersexualité; il met en évidence la possibilité de la transformation de certains éléments épithéliaux ovariens en cordons et tubes séminifères, réalisant une glande intersexuée,

ce qui se traduit par un hermaphrodisme temporaire si la masse testiculaire est suffisante.

Il réalise plus ou moins facilement des homotransplantations, homo ou hétérosexuées, des modifications d'un soma neutre (on sait que les castrats d'origine mâle et femelle sont identiques) dans le sens mâle ou femelle par greffe testiculaire ou ovarienne.

Les greffes génitales chez les batraciens. — Étudiées par Champy, Aron. La greffe testiculaire chez le mâle castré fait réapparaître les callosités du pouce, ce qui est le caractère sexuel secondaire le plus apparent.

De toutes ces recherches expérimentales, il ressort plusieurs notions dont nous verrons l'importance dans l'application des greffes à la femme :

1° Ce sont les auto-greffes qui sont le plus favorables. Les homo et les hétéro-greffes sont toujours négatives chez les vertébrés adultes.

2° Les greffes réussissent si l'animal est en état de carence hormonale.

3° Les auto-greffes peuvent sécréter des hormones comme le tissu endocrinien normal.

Greffes embryonnaires. — L'homogreffe de tissus endocriniens ne réussit pas chez les mammifères. En 1933, May a pu greffer du tissu thyroïdien de rat nouveau-né dans la chambre antérieure de l'œil de rat adulte thyroïdectomisé, où il s'est développé comme il l'aurait fait *in situ*, ce qu'on ne peut réaliser avec le tissu thyroïdien adulte. En 1934, il a montré l'intérêt de la greffe « bréphoplastique » sous-cutanée chez le même animal.

Si les homo-greffes ne prennent pas chez les animaux, c'est qu'elles sont faites avec des tissus et des organes adultes ne possédant plus « aucun potentiel de développement ».

Les greffes chez la femme

Tandis que les biologistes étudient les greffes expérimentalement, les chirurgiens essaient de préciser leurs indications et leur technique dans la pratique humaine.

Morris, en 1895, avant même les travaux expérimentaux de Knauer, réalise avec succès la première greffe homoplastique. La même année, chez une femme qu'il opère de salpingo-ovarite bilatérale en conservant l'utérus, il greffe un fragment d'ovaire dans la paroi d'une des trompes. Trois mois plus tard, la femme devient enceinte. L'activité fonctionnelle des greffes ovariennes était ainsi démontrée.

En France, les grands promoteurs des greffes sont Delagenière, Mauclaire, Tuffier.

Mauclaire, dès 1900, publie un grand nombre d'observations de greffes auto et homo-plastiques. Les lieux d'élection sont: le ligament large, la paroi abdominale antérieure (tissu sous-cutané ou face antérieure du muscle droit). Il tente même des anastomoses vasculaires pour favoriser la prise du greffon. Les auto-greffes lui donnent les meilleurs résultats.

Tuffier pratique surtout la transplantation intra-utérine de l'ovaire avec son pédicule vasculo-nerveux. Il fait également des greffes libres, implante ses greffons dans la corne utérine, dans l'utérus. Il essaie des greffes rétro-mammaires. En tout cas, ses observations, contrôlées par l'examen histologique, montrent:

que l'auto-greffe seule peut fonctionner;

que les résultats sont d'autant meilleurs que la femme est plus jeune.

Champy poursuivant toute une série de recherches sur la fonction des greffes des glandes génitales chez les oiseaux, Douay, en 1929, est amené à reprendre le problème chez la femme. Il place le greffon dans le tissu sous-cutané de la région vulvaire, c'est-à-dire « dans la sphère

génitale ». Les malades que nous étudierons ont été greffées par cette méthode au cours des années 1931, 32, 33, 34. Ce sont des malades traitées à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Broca, que nous avons suivies depuis octobre 1934. La plupart de ces observations ont été publiées par le professeur Proust et Moricard, dans le *Bulletin de la Société de Chirurgie* du 6 mars 1935. Nous les avons complétées et nous avons démontré l'effet de développement folliculaire, provoqué par l'injection de complexe hormonal d'urine de femme enceinte.

A la lumière des recherches expérimentales, on peut admettre que les greffes ovariennes donnent des résultats positifs chez la femme, parce que :

1° Ce sont des auto-greffes : nous savons que ce sont les plus favorables ;

2° La femme est castrée, donc en état de carence hormonale (Pézarid) ;

3° On ne greffe pas un tissu adulte d'organisation définitive, mais un tissu jeune constitué par le cortex ovarien avec ses follicules primordiaux entourés par les cellules folliculeuses.

D'après les études modernes, la différenciation des follicules primaires semble tenir à une potentialité propre des follicules primordiaux (Aron, Bourg).

Technique des greffes vulvaires. — La technique en est très simple : une fois l'intervention chirurgicale terminée, l'ovaire le meilleur ayant été prélevé sur la pièce opératoire, on en prend deux segments correspondant chacun au quart environ de l'organe. Après avoir pratiqué une petite incision cutanée de 1 cm. dans les régions inguinales, on fait pénétrer une pince de Kocher fermée dans le tissu cellulaire de la grande lèvre à 6 cm. environ et l'ouvrant plusieurs fois, on crée dans le tissu cellulaire un espace libre. Par la plaie cutanée, on introduit le greffon dans

la loge ainsi formée, face cruentée en arrière et on ferme la brèche cutanée par une agrafe.

Activité des greffes. — Les premiers signes d'activité n'apparaissent habituellement qu'après un temps de latence de quatre mois en moyenne.

Pendant cette période, on peut voir quelques troubles de castration dont les plus caractéristiques sont les bouffées de chaleur.

La prise est de règle, prouvée:
anatomiquement : par l'augmentation de volume du greffon qui devient sensible et douloureux;
fonctionnellement : par la diminution ou la disparition des troubles de castration.

Les greffes fonctionnent un an et demi à deux ans en moyenne, par poussées plus ou moins régulières. Souvent, à ce moment, l'équilibre endocrinien s'est rétabli.

La technique des greffes vulvaires, l'existence de leur fonction du point de vue clinique ont été bien étudiées et précisées.

L'analyse de la fonction hormonale des greffes n'a pas été faite d'une façon systématique. L'analyse des actions hormonales dont l'ovaire humain est dépendant n'a été abordée qu'incomplètement et surtout étudiée par rapport à la folliculine. Or, la folliculine ne provoque pas le développement folliculaire (Aschheim, Zondek).

Nous avons eu surtout en vue dans ce travail, de déterminer s'il était possible d'exciter la fonction des greffes ovariennes et leur développement avec formation de follicules mûrs. Nous avons pris pour critère de cette reprise de fonction de la greffe, la mise en évidence de liquide folliculaire et la caractérisation de la folliculine dans ce liquide. Ces résultats ont pu être obtenus par injection d'un extrait d'urine de femme enceinte provoquant la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère à des doses de l'ordre de 0 mgr. 01 (mitosine gamétotrope).

ETUDE COMPARATIVE DU COMPLEXE HORMONAL ANTEHYPOPHYSAIRE ET DU COMPLEXE HORMONAL URINAIRE

1° Implantation de tissu antéhypophysaire :

L'implantation de 15 à 22 mmgr. d'antéhypophyse fraîche de bœuf à une souris impubère de 7 gr. détermine :

En 72 heures un effet de développement folliculaire ;

A la 100^e heure, il y a ovulation et formation de corps jaunes et secondairement à l'excito-sécrétion des hormones ovariennes, il y a apparition de la kératinisation vaginale.

Ces faits ont été mis en évidence par Zondek et Aschheim en 1926.

2° Activité hormonale des urines :

En 1926, Lœwe apporte un fait capital en montrant l'existence de l'élimination urinaire de la folliculine.

Depuis 1923, date à laquelle Allen et Doisy avaient donné les caractéristiques principales de solubilité de la folliculine, on avait maintes fois recherché et trouvé cette hormone dans les tissus ou les liquides organiques les plus divers, mais personne, avant Lœwe, n'avait eu l'idée de la rechercher dans l'urine. Cette notion de la présence d'une hormone dans l'urine était en contradiction formelle avec la définition classique d'une hormone donnée par Starling : Lœwe n'a que peu insisté sur les problèmes de biologie générale qu'une telle observation devait soulever.

En juillet 1927, sur ces bases, Aschheim et Zondek montrent la constance de l'élimination urinaire de folliculine et d'hormone antéhypophysaire au cours de la grossesse.

Il est à remarquer que, dès novembre 1926, Aschheim avait trouvé cette hormone antéhypophysaire dans le sang de femme enceinte et mis en évidence dans la muqueuse déciduale utérine une substance qui, en implantation chez la souris impubère, avait une activité comparable à celle de l'hormone antéhypophysaire.

Dans leurs recherches ultérieures, Aschheim et Zondek ont assimilé sans la moindre réserve l'hormone contenue dans l'urine à l'hormone sécrétée par le parenchyme endocrinien et admis que l'analogie des effets de développement folliculaire et de lutéinisation provoqués chez la souris impubère par l'injection d'urine de femme enceinte et par l'implantation hypophysaire, permettait d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hormone trouvée dans l'urine de grossesse.

Evans, qui avait méconnu la possibilité d'excito-sécrétion des hormones ovariennes au moyen de l'hypophyse, a été le premier à s'élever contre l'identité, admise par Aschheim et Zondek, du complexe hormonal antéhypophysaire et du complexe hormonal urinaire. Il a montré que leurs effets sont analogues, mais non absolument identiques: l'injection de complexe hormonal d'urine de femme enceinte provoque une augmentation pondérale de l'ovaire toujours inférieure à celle que détermine l'injection de complexe hormonal antéhypophysaire vrai.

Mais tandis qu'il affirmait, lors de ses premières expériences, l'antagonisme entre l'hormone active sur l'ovaire et l'« hormone de croissance », Evans a été obligé, au cours de l'année 1932-33, de conclure que l'hormone urinaire élève au contraire l'activité de l'hormone de croissance. En faveur de la non-identité du complexe hormonal urinaire et des hormones de l'antéhypophyse, il y avait un fait qui semblait important: c'était l'absence d'activité des substances d'origine urinaire sur le testicule des oiseaux, opposée à l'activité considérable des extraits antéhypophysaires (Riddle). Moricard a pu démontrer que ce fait n'est pas rigoureusement exact: avec des extraits très purifiés d'urine de femme enceinte, il a pu provoquer le développement du testicule du pigeon impubère.

Des observations d'Evans, il reste cependant une notion importante, c'est la différence entre les activités pondérales du complexe hormonal d'origine antéhypophysaire

et du complexe hormonal d'origine urinaire. Chez les animaux anciennement hypophysectomisés, le complexe hormonal urinaire ne peut suppléer la fonction antéhypophysaire.

NATURE DES PRODUITS INJECTÉS ET LEUR ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

Dans les travaux publiés sur les complexes hormonaux antéhypophysaires, on n'insiste pas, en général, sur la différence d'activité pouvant exister entre le complexe d'origine urinaire et le complexe d'origine hypophysaire.

La grande majorité des produits utilisés en thérapeutique humaine sont d'origine urinaire et on n'insiste pas sur cette notion importante.

Toutes les recherches industrielles ont été orientées vers la purification des substances contenues dans l'urine de femme enceinte. Les différentes techniques publiées par Funk, Katzmann, Doisy, Lejwa, Zondek et Krabb permettent d'obtenir des produits qui à des doses de l'ordre de 1 gamma (1 millième de milligramme), provoquent le développement folliculaire puis la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère. La méthode la plus employée est celle de Funk: elle consiste à traiter les urines par une solution alcoolique saturée d'acide benzoïque, le précipité qui se forme « adsorbe » vraisemblablement la substance hormonale dite antéhypophysaire. Ce précipité peut être purifié ultérieurement en utilisant les propriétés de solubilité de la substance antéhypophysaire dans les alcools (Funk) ou l'acétone (Katzmann, Doisy).

Dans cette technique de purification, bien des détails restent à déterminer. Zondek, qui était parti de la précipitation alcoolique pour obtenir ses produits, avait employé une précipitation par la baryte et surtout une dialyse terminale pour éliminer les substances inertes minérales accompagnant la substance hormonale active.

Il est à remarquer que ces produits sont totalement inac-

tifs par voie buccale; ils ne résistent pas à la digestion pepsique. On ne peut donc réaliser l'hormonothérapie antéhypophysaire per os.

De plus, en se basant sur les expériences d'Evans, on doit considérer qu'il serait utile d'associer aux substances urinaires un extrait antéhypophysaire vrai.

Il est absolument nécessaire, au point de vue thérapeutique, d'avoir des produits dont la purification soit le plus complète possible. La substance que nous avons utilisée (1), quoique particulièrement purifiée, a été parfois douloureuse ou hyperthermisante. Dans des recherches non publiées, Simonnet et Moricard ont pu constater que l'injection d'extrait d'urine de femme ménopausique pouvait être hyperthermisante chez le chien. Comme le produit injecté est très vraisemblablement de nature polypeptidique, il est possible que ces effets hyperthermisants soient liés à la nature même du produit. Il est possible aussi que cette substance hormonale agisse sur les centres tubériens et que, par un mécanisme d'ordre nerveux, elle entraîne des troubles de la régulation thermique.

POSOLOGIE DE CES SUBSTANCES

Dans l'étude posologique des hormones sexuelles, on a perdu une notion qui est pourtant classique quand on parle de l'opothérapie adrénalinique ou thyroïdienne. Personne n'aurait l'idée de prescrire la thyroxine ou l'adrénaline en unités physiologiques, on les prescrit en poids. Et la posologie de ces hormones est de l'ordre du milligramme.

Etudiant les observations de Kaufmann, et se basant sur les recherches de Butenandt, Moricard a montré que les doses de folliculine et de lutéine utilisées par Kaufmann pour reproduire la menstruation chez la femme ovariectomisée étaient d'environ 30 mmgr.

(1) Antélobine Byla.

En raison de la parenté chimique de la cortine, de la vitamine D avec les folliculines et l'androstérone, on peut admettre que la dose active de ces différents produits est également de l'ordre du milligramme.

Pour la substance antéhypophysaire il est nécessaire de faire des réserves: en effet, cette hormone n'a pas encore été isolée à l'état de pureté. On prépare seulement des complexes hormonaux plus ou moins purifiés, dont l'activité biologique varie assez largement et souvent dans des proportions de 1 à 10 pour une même technique et pour un même auteur.

Quoiqu'il en soit, le matériel hormonal que nous avons utilisé et dont l'activité biologique a été étudiée par Moricard, provoque aux environs d'une dizaine de gamma (= 0mgr. 01) la lutéinisation de l'ovaire de souris impubère.

Dans nos recherches cliniques, nous avons utilisé des doses de 100 à 200 unités-souris, c'est-à-dire d'environ un ou deux mmgr.

En donnant une interprétation large à tous ces résultats, on peut considérer que le milligramme représente l'ordre de grandeur de la dose thérapeutique usuelle de ces différentes hormones chez la femme.

Ces considérations sur l'activité pondérale des produits utilisés paraissent très importantes, parce qu'à la notion d'unité physiologique extrêmement complexe et variable suivant les auteurs, elle substitue la notion simple et relativement précise d'une valeur pondérale qui peut servir de base de comparaison.

Cependant, la notion d'activité pondérale ne doit pas faire supprimer celle de l'activité biologique; elle doit s'y associer. Les recherches de Harrington sur la thyroxine, de Ruzicka sur l'androstérone, on en effet démontré la nécessité de déterminer de façon précise les caractères physiques de produits dont la composition chimique est identique: Harrington a montré que la thyroxine racémique est inactive sur la métamorphose des tétards, et

Ruzicka a pu obtenir, dans sa synthèse de l'androstérone, 4 isomères stéréochimiques dont un seul est actif. Quand un corps chimique est isolé, on conçoit l'importance d'en déterminer les propriétés chimiques et physiques: solubilité, pouvoir rotatoire, température de fusion, etc... Ces caractéristiques sont intimement liées à son activité physiologique.

Tant qu'on n'a pas isolé chimiquement l'hormone active, la notion de l'activité physiologique des matériaux utilisés possède une importance beaucoup plus grande, mais elle ne doit pas faire négliger la notion capitale d'activité pondérale, la valeur pondérale particulièrement basse de l'unité physiologique étant le meilleur critère de la purification des produits obtenus.

ACTIVITE CHEZ L'ANIMAL DU COMPLEXE HORMONAL D'URINE DE FEMME ENCEINTE

(mitosine gametotrope d'origine urinaire)

L'étude expérimentale de l'activité biologique du complexe hormonal d'urine de femme enceinte a donné des résultats extrêmement variables. Cela tient à la diversité des animaux utilisés, à l'inégalité de purification des complexes hormonaux employés, à la différence des conditions d'expérience.

RÉACTIONS DE SUBSTITUTION

Ce sont celles qui sont faites chez les animaux hypophysectomisés. Très importantes au point de vue théorique, ces réactions n'entrent pas dans le cadre de notre travail puisqu'en clinique courante, la substance hormonale antéhypophysaire n'est utilisée qu'en réaction d'addition: chez une malade qui possède une glande hypophysaire mais dont l'ovaire est déficient, on ajoute aux hormones circulantes un complexe hormonal analogue à l'hormone antéhypophysaire.

RÉACTIONS D'ADDITION

Nous allons passer brièvement en revue l'activité biologique de ce complexe hormonal chez les mammifères employés comme réactifs de laboratoire.

1° Activité chez la souris et le rat:

Zondek et Aschheim admettent que le rat est cinq fois plus sensible que la souris à l'action de la substance antéhypophysaire. Si on prend pour base la substance hormonale qui produit la formation de corps jaunes à des doses de 10 γ chez la souris impubère, ces auteurs admettent que chez le rat on pourrait obtenir un effet de lutéinisation à des doses de 2 γ . L'unité rat serait donc

le cinquième de l'unité souris. Cette notion a été critiquée par Kaufmann et par Moricard.

La différence de sensibilité entre le rat et la souris tient essentiellement au fait que l'ovaire de rat impubère possède des follicules avec une cavité folliculaire totalement différenciée, ce qui n'existe pas chez la souris impubère.

2° Activité chez le lapin:

L'action chez la lapine doit être envisagée de façon différente, suivant qu'on utilise des animaux impubères d'environ 1.000 gr. ou des animaux adultes.

Chez des animaux impubères, Zondek a pu former des corps jaunes, et obtenir des effets de « dentelles utérine »; ces corps jaunes étaient donc physiologiquement actifs. On sait, en effet, depuis Bouin, que la « dentelle utérine » est caractéristique de l'activité du corps jaune chez la lapine.

Le rapport des doses actives chez ces animaux et chez la souris est de 10 à 1 environ, la quantité de substance à utiliser par voie intra-veineuse étant d'environ 100 γ chez le lapin.

Si, par contre, on prend des animaux adultes, on se trouve dans des conditions expérimentales variables. C'est là une notion capitale. Il existe, chez la lapine adulte, une périodicité dans l'état des follicules, ceux-ci étant plus ou moins développés, suivant qu'on se trouve ou non en période de rut. Or, il est démontré que la sensibilité du follicule à l'action de l'hormone antéhypophysaire est variable selon le degré de développement folliculaire, les follicules mûrs étant beaucoup plus sensibles que les follicules jeunes. Il n'a pas été entrepris de titrage précis pour déterminer le degré de réceptivité périodique de l'ovaire de lapin.

Cette notion explique les contradictions qui existent entre les résultats de Friedman et ceux de Brindeau et Hinglais. Friedman donne la dose de 0 cm³, 0625 comme limite inférieure des doses d'urine de femme enceinte normale

susceptibles de déterminer l'ovulation et la formation du corps jaune. Brindeau et Hinglais, dans la caractérisation de leur unité sur la lapine adulte, prenant un effet analogue mais légèrement différent qui est la formation de follicules hémorragiques, arrivent à cette notion que le maximum d'activité obtenu avec de l'urine de femme enceinte est de 4.000 unités-lapin par litre d'urine, c'est-à-dire que le volume d'urine minimum actif chez la lapine est de 0 cm³, 25, donc très supérieur au volume donné par Friedmann. On voit l'extrême difficulté de comparer entre elles des unités dites physiologiques, et on voit combien le terme d'unité apporte une précision souvent plus apparente que réelle.

3° *Activité chez le cobaye :*

Chez le cobaye, Aron prétend que l'activité biologique de la « Gonado-stimuline » est 80 fois plus grande que chez la souris. Ceci tient très vraisemblablement au fait qu'Aron ne prend pas pour critère biologique l'effet de lutéinisation ovarienne, celui-ci n'étant pas macroscopiquement décelable sur l'ovaire de cobaye, Aron prend pour test un effet de développement folliculaire caractérisé par l'examen histologique.

4° *Activité chez le chat :*

Il est remarquable de constater que cet animal dont le système ovarien est très comparable à celui du lapin, se montre, à l'inverse de ce dernier, très résistant à l'action du complexe hormonal antéhypophysaire. Cependant Courrier, avec des doses suffisantes, a pu démontrer l'activité de la substance antéhypophysaire sur l'ovaire de chatte en déclenchant le développement folliculaire et la formation de corps jaunes.

Dans toutes ces recherches, il est très important d'insister sur la différence de réceptivité ovarienne à l'action hormonale suivant l'état des follicules. Tant que le follicule

ne possède pas une cavité folliculaire, il semble absolument insensible à l'action du complexe hormonal d'origine ou non antéhypophysaire (Zondek, Aron). Plus le follicule est développé, plus sa sensibilité est grande, le follicule le plus sensible étant le follicule mûr.

5° *Activité chez le singe :*

L'étude de cette activité est capitale. En effet, seul de toute l'échelle animale, le singe possède des ovaires et un tractus génital comparable à ceux de la femme. De plus, chez lui apparaît un phénomène nouveau, la menstruation.

L'activité biologique de l'hormone antéhypophysaire sur l'ovaire du singe a été très discutée et l'est encore. On a pensé longtemps que les ovaires du singe impubère ne réagissaient au complexe hormonal antéhypophysaire que par la maturation folliculaire: Courrier 1929, Hisaw 1931. Mais en 1933, Hisaw a obtenu la lutéinisation de l'ovaire de la femelle impubère du macaque par l'injection intra-veineuse d'extrait antéhypophysaire préparé par la pyridine aqueuse selon la technique de Févold.

En 1933, Engle a étudié chez la femelle du macaque des Indes l'action d'extraits d'urines de femme enceinte. Il n'a provoqué aucune stimulation ovarienne. Il a conclu que les extraits urinaires n'ont pas, chez les Primates, l'action caractéristique qu'ils ont chez les Rongeurs.

Cependant, en 1934, Courrier reprenant ces expériences a pu, chez la femelle impubère du Magot d'Algérie, déterminer le développement folliculaire et la lutéinisation. Il a utilisé un extrait urinaire préparé par précipitation des urines de gestante à l'aide d'une solution alcoolique d'acide salicylique. L'activité pondérale de ce produit n'a malheureusement pas été publiée.

De ses travaux, il résulte donc que le complexe hormonal urinaire est actif sur l'ovaire de singe.

ACTIVITE DE CE COMPLEXE HORMONAL CHEZ LA FEMME

L'essai de thérapeutique humaine au moyen de glandes endocrines n'est pas un fait nouveau. Brow-Sequard, en 1890, a introduit une notion fondamentale, celle d'une corrélation chimique se faisant par voie sanguine entre une glande et un organe réceptif à distance, cette notion étant basée sur l'action d'extraits testiculaires qu'il avait expérimentés sur lui-même. Landouzy a proposé le terme d'opothérapie pour désigner le traitement au moyen des « sucs » de glandes endocrines. Jayle a montré l'intérêt de l'ingestion de tissu ovarien chez la femme. Cette thérapeutique est entrée dans une voie nouvelle le jour où on a isolé des extraits glandulaires actifs ou leurs principes actifs chimiquement définis qui représentent les « hormones » de Starling.

La notion de l'hormonothérapie a subi de multiples critiques chaque fois qu'elle a été introduite en thérapeutique et elle a toujours triomphé dans les discussions dont elle a été l'objet. On ne prescrit plus aujourd'hui de l'extrait pancréatique total, mais de l'insuline. Il en est de même pour l'hormone parathyroïdienne, la cortine, pour les complexes hormonaux obtenus à partir du lobe postérieur de l'hypophyse. Nous nous élevons donc contre une thérapeutique sans fondement qui consiste à donner par voie buccale quelques milligrammes d'un extrait dit total d'antéhypophyse. Cet extrait est généralement inactif du point de vue biologique. De plus, il est démontré que l'ingestion pas os de tissu antéhypophysaire frais ou desséché n'a jamais entraîné la moindre modification ovarienne chez des animaux en expérience, l'hormone antéhypophysaire ne résistant pas à la digestion pepsique.

Il est, de plus, nécessaire de savoir, par une étude bio-

logique précise, comment agit la thérapeutique hormonale que l'on dirige contre un trouble endocrinien. On a souvent donné une interprétation très discutable de l'action thérapeutique de la folliculine. Certains auteurs ont admis que la folliculine faisait développer l'ovaire. C'est justement le point capital des travaux de Zondek et d'Aschheim que cette dissociation des effets ovariens de la folliculine et de l'homme antéhypophysaire. L'effet de développement ovarien appartient en propre à l'hormone antéhypophysaire; la folliculine ne fait pas développer l'ovaire.

Douay, Mlle Bizou, Jeanneney ont déterminé l'augmentation de volume des greffes ovariennes par des injections de folliculine. Dans ces observations thérapeutiques, il n'a d'ailleurs pas été démontré par ponction du follicule et caractérisation de la folliculine, qu'il y avait eu développement folliculaire. Jeanneney n'a pas fait une distinction précise et qui est pourtant fondamentale, entre l'action de la folliculine et celle d'extraits dits antéhypophysaires d'urine de femme enceinte.

L'action exacte de la folliculine sur l'ovaire a donné lieu à de multiples discussions. Le problème n'est pas encore résolu. Cependant, un fait négatif est définitivement acquis: seule la folliculine est incapable de déterminer le développement folliculaire et la formation du corps jaune, ce qui ne veut pas dire que la folliculine n'agit pas lors du développement folliculaire et de la formation du corps jaune. Il est très possible que la folliculine « sensibilise » l'ovaire à l'action de l'hormone antéhypophysaire et cette notion peut être introduite d'après les travaux de Lacassagne, et de Hohlweg et Dohrn. Ces auteurs ont montré que, chez le rat et la souris impubères, l'injection prolongée d'une dose massive de folliculine est suivie d'un effet de lutéinisation ovarienne.

Mais surtout il a été démontré que la folliculine a une action sur l'hypophyse. On sait que la castration fait apparaître dans l'hypophyse de volumineuses cellules, dites cellules de castration, dont l'aspect morphologique est carac-

téristique (Schleidt). Zondek et Bellerby, Hohlweg et Dorhn ont prouvé que l'injection de folliculine modifie l'aspect histologique des cellules antéhypophysaires chez le castrat, fait reprendre à l'hypophyse son aspect normal. Moricard a pu confirmer ces recherches et montrer que dans l'hypophyse de castrat traité par la folliculine, on pouvait obtenir des effets mitotiques. D'après l'ensemble de ces observations, on doit donc considérer l'efficacité apparente de la folliculine sur le développement de tissu ovarien greffé, comme secondaire à une action hypophysaire.

Quoi qu'il en soit, il est absolument certain qu'on ne peut pas attribuer à la folliculine une action directe et primordiale sur le développement du follicule ovarien.

La thérapie humaine au moyen des substances antéhypophysaires a été l'objet de nombreuses recherches dont les résultats ont été très généralement négatifs. Les auteurs étrangers, Frank en particulier, considèrent que l'hormone antéhypophysaire d'origine urinaire est en général inactive sur l'ovaire humain.

Dans la littérature, on reste souvent imprécis sur la nature exacte des produits utilisés, sur la quantité injectée, sur leur titrage physiologique.

Parmi les observations les plus précises, celles de Novak ne sont pas très concluantes, tandis que celles de Brosuis et Scheffer semblent montrer qu'il est possible de faire réapparaître la spermatogénèse avec un extrait d'origine urinaire. Les recherches similaires de Engle, en 1932, de Sexton en 1934, ont montré que cette substance urinaire pouvait agir sur la descente du testicule tant chez l'homme que chez le singe. Mais ce critère est loin d'être spécifique, car on peut obtenir des effets analogues avec des extraits chimiques (Nobécourt et Oudinet). L'activité de cette substance chez l'homme n'a donc pas été démontrée avec précision.

En France, Guy Laroche, qui s'est un des premiers inté-

ressé à cette hormonothérapie, a observé une augmentation de l'élimination urinaire de folliculine après injection d'extrait dit antéhypophysaire, ce qu'il a interprété comme la conséquence d'une excitation de la fonction endocrinienne de l'ovaire.

Dans nos observations, il faut faire une distinction entre celles qui traduisent un déclenchement de la fonction ovarienne dans une greffe récente qui n'avait pas encore fonctionné d'une part, et d'autre part celles qui prouvent une réactivation de greffes anciennes dont la fonction avait disparu depuis plusieurs mois.

Dans cette catégorie, l'observation N° 4 est particulièrement démonstrative. Nous avons prouvé le développement folliculaire en retirant par ponction du liquide folliculaire dans lequel nous avons caractérisé une activité folliculinique. La ponction de la greffe a ramené un centimètre cube et demi de liquide faiblement hémorragique qui n'a pas coagulé. Durant le développement folliculaire, le liquide est clair, jaune citrin. Lors de la lutéinisation des cellules granuleuses il y a pénétration vasculaire de la granulosa qui se transforme en une glande endocrine. S'il y a ovulation, il y a souvent passage de quelques globules rouges dans le liquide folliculaire lors de son expulsion (Friedmann). En général, dans les greffes, l'ovulation ne se produit pas. Le corps jaune formé, analogue aux follicules hémorragiques en transformation lutéinique expérimentale a une paroi constituée par du tissu lutéinique; son centre est représenté par le liquide folliculaire dans lequel s'est produite une hémorragie plus ou moins importante, ce qui explique la teinte hémorragique du liquide qu'on retire par ponction.

Il est également important d'insister sur le fait que l'injection de complexe hormonal d'origine urinaire détermine, s'il est actif, un effet de développement ovarien.

Il semble que cet effet de développement ovarien n'ait

pas besoin, pour un temps tout au moins, d'excitation thérapeutique. Pour un temps la greffe paraît avoir repris sa fonction et l'on peut concevoir que l'ovaire et l'hypophyse constituent un système fonctionnel qui comporte sa propre régulation.

OBSERVATIONS

recueillies à la Clinique Gynécologique de
l'Hôpital Broca
Professeur Proust

OBSERVATION N° 1

Mme L..., 25 ans. Salpingite.

Hystérectomie subtotale : 7 août 1934, avec greffes.

Depuis l'intervention : bouffées de chaleur très nombreuses et malaise général.

Augmentation de poids de 0 kg. 500.

En novembre 1934, les greffes n'ont pas encore fonctionné.

La greffe droite est un peu douloureuse à la pression; elle a 1 centimètre de diamètre; la gauche est à peine palpable.

Traitement. — Date des injections : 22, 23, 24, 26, 27 et 28 novembre 1934; 14, 15, 16, 17, 18 et 19 janvier 1935.

12 injections de complexe hormonal gamétotrope.

120 unités souris lutéinisation.

Résultat. — Après la deuxième piqûre, les greffes ont augmenté de volume et sont devenues douloureuses, elles sont toujours restées grosses depuis la sixième piqûre.

Le 14 janvier, la greffe droite a 1 centimètre de diamètre.

La greffe gauche a 3 centimètres de diamètre.

OBSERVATION N° 2

Mme B..., 26 ans. Salpingite et appendicite.

Hystérectomie subtotale : 28 août 1934, avec greffes.

En novembre 1934 : les greffes ne fonctionnent pas. La malade

a de nombreuses bouffées de chaleur avec sensation d'étouffement.

Traitement. — Date des injections : 26, 27, 28, 29, 30 novembre 1934; 1^{er}, 3, 4, 5 décembre 1934.

9 piqûres de complexe hormonal gamétotrope.

90 unités souris lutéinisation.

Résultat. — Amélioration fonctionnelle et augmentation de volume de greffes.

Après la 6^e piqûre : la greffe gauche devient douloureuse et augmente de volume.

Les bouffées de chaleur diminuent.

Après la 9^e piqûre : disparition complète des bouffées de chaleur; les greffes continuent à grossir.

Le 10 décembre, la greffe droite a 2 cm. 5 de haut sur 1 cm. de large.

A partir de cette date, les greffes fonctionnent régulièrement tous les mois. Elles grossissent alternativement à droite et à gauche. La malade se sent très bien.

En avril, la greffe gauche atteint le volume d'un œuf, reste grosse et douloureuse pendant une vingtaine de jours.

La malade est revue le 16 mai; cette date ne correspond pas à la période d'activité des greffes. La greffe droite a environ 1 cm. de diamètre, la greffe gauche 1 cm. 5.

OBSERVATION 3

Mme C..., 27 ans. Salpingite.

Hystérectomie subtotale en novembre 1931, avec greffes.

De décembre 1931 à la fin 1933, les greffes fonctionnent bien chaque mois, elles deviennent même très volumineuses, kystiques, puis régressent sans ponction.

En 1934 : les greffes grossissent de moins en moins chaque mois.

En novembre 1934 : les bouffées de chaleur apparaissent, s'accompagnant de sueurs abondantes et de sensation d'étouffement.

Traitement. — Dates des injections : 13, 15, 17, 18, 19, 20 décembre 1934; 17, 18, 19, 21, 22, 23 janvier 1935.

12 injections du complexe hormonal gamétotrope.

120 unités-souris de lutéinisation.

Résultats. — Amélioration des troubles fonctionnels et développement des greffes :

- après les 2 premières piqûres : fièvre avec malaise général;
- après la 6^e injection : amélioration; les bouffées de chaleur ont disparu.

Le 14 janvier, les deux greffes sont palpables :

la gauche mesure 3 cm. sur 1 cm. 5;

la droite, 2 cm. 5 sur 1 cm.

En février, la greffe droite grossit, « comme elle n'avait pas grossi depuis deux ans », dit la malade, qui, gênée pour marcher, n'a pu venir à l'hôpital.

Les seins sont gros et douloureux.

Le 21 février, la greffe droite a 2 cm. de haut sur 1 cm. 50 de large; la greffe gauche a 1 cm. 5 de diamètre.

OBSERVATION 4

Mme C..., 27 ans. Salpingite et appendicite.

Hystérectomie subtotale en octobre 1932, avec greffes.

De novembre 1932 à septembre 1934, les greffes ont bien fonctionné.

Depuis septembre 1934, les greffes se sont atrophiées, mais sont restées palpables, la gauche un peu plus volumineuse que la droite, et la malade a de nombreuses bouffées de chaleur.

Traitement. — Dates des injections : 3, 4, 5, 6, 7, 8 décembre 1934; 17, 18, 19, 21, 22, 23 janvier 1935.

12 injections du complexe hormonal gamétotrope.

120 unités souris lutéinisation.

Résultat. — Amélioration fonctionnelle et augmentation de volume des greffes.

Après la 1^{re} piqûre : température à 39°.

Après la 6^e piqûre : les greffes deviennent un peu sensibles, mais ne grossissent pas. Les bouffées de chaleur diminuent.

Après la série de janvier, la greffe droite devient douloureuse, augmente de volume, et atteint son maximum au début de février. La malade, gênée pour marcher, ne vient pas à l'hôpital.

Le 25 février, la greffe droite est plus volumineuse que la gauche et la malade dit que sa greffe a augmenté de volume « comme elle ne l'avait pas fait depuis deux ans ».

A l'examen, la greffe droite mesure environ 2 cm. 50 de diamètre. Les bouffées de chaleur ont disparu. La malade est très nerveuse, les seins sont douloureux.

Le 18 mars, la greffe gauche est volumineuse: elle a 5 cm. de haut

sur 3 cm. 50 de large. Par ponction, on retire du liquide faiblement hémorragique. Injecté à une souris impubère, il provoque l'ouverture vaginale au 3^e jour, avec cellules épithéliales et quelques cellules kératinisées dans le frottis vaginal.

En avril et mai, les greffes fonctionnent régulièrement.

Le 6 mai, la greffe gauche a 2 cm. de diamètre.

La malade n'a pas de bouffées de chaleur.

OBSERVATION 5

Mme P..., 30 ans.

Kyste de l'ovaire. Grossesse extra-utérine.

Ovariectomie bilatérale avec conservation de l'utérus et greffes.

En 1927, ovariectomie droite pour kyste de l'ovaire.

En avril 1932 : grossesse extra-utérine gauche.

Conservation de l'utérus avec greffes.

En 1932, après l'intervention, aménorrhée pendant 4 mois, s'accompagnant de nombreuses bouffées de chaleur.

D'août 1933 à juin 1934 : règles normales.

De juin 1934 à novembre 1934 : hypoménorrhée, les règles ne durent qu'une demi-journée.

Depuis novembre 1934 : aménorrhée, la malade n'accuse pas de troubles fonctionnels importants. Les greffes sont atrophiées.

Date des règles sur les derniers mois : novembre 1934, du 4 au 18; depuis aménorrhée.

Traitement. — Date des injections : 26, 27, 28, 29, 30 novembre 1934; 1^{er}, 6, 7, 8, 10, 11, 12 décembre 1934.

12 injections du complexe hormonal gamétotrope.

120 unités-souris lutéinisation.

Résultat. — Augmentation de volume des greffes, mais pas de réapparition des règles.

Après la 6^e piqûre : greffe droite palpable et douloureuse.

Après la 12^e piqûre : la malade n'a pas eu ses règles depuis novembre 1934; les greffes sont douloureuses et ont augmenté légèrement de volume, surtout à droite.

Le 14 décembre, la greffe droite mesure 2 cm. de haut sur 1 cm. 5 de large.

Pas de réapparition des règles.

OBSERVATION 6

Mme L..., 33 ans. Salpingite.

Hystérectomie subtotale : 26 septembre 1934, avec greffes.

En décembre 1934 : les greffes n'ont pas encore fonctionné; la malade a de nombreuses bouffées de chaleur.

En janvier 1935, les greffes ne sont pas palpables.

Traitement. — Dates des injections : 14, 15, 16, 17, 18, 19 janvier 1935.

6 injections du complexe hormonal gamétotrope.

60 unités souris lutéinisation.

Résultats. — Amélioration des troubles fonctionnels et augmentation de volume des greffes.

Après la 1^{re} injection : température à 39°, céphalée, courbature lombaire.

Après la 3^e injection : les greffes deviennent palpables, la greffe gauche a 1/2 centimètre de diamètre, elle est indolore.

Le 31 janvier, 5 jours après la 6^e injection, gonflement de la greffe gauche qui persiste et atteint son maximum vers le 15 février. Amélioration des troubles fonctionnels.

En mars-avril-mai, les greffes grossissent régulièrement tantôt à droite, tantôt à gauche.

Le 6 mai, la malade na' plus de bouffées de chaleur; la greffe gauche est volumineuse, de la grosseur d'un œuf de poule, douloureuse. La peau à son niveau est tendue, luisante. On la ponctionne et on tire 5 cm³ de liquide hémorragique. Ce liquide est injecté à deux souris impubères de 7 gr. par fractions de 0 cm. 25.

La souris n° 1 reçoit :

Le 6 mai : une injection de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 1
Le 7 mai : deux injections de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 2
Le 8 mai : trois injections de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 3
Le 9 mai : trois injections de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 3

Total..... 2 cm³ 25

L'ouverture vaginale se produit après la 4^e injection (8 mai).

Les frottis vaginaux montrent :

Le 8 mai : un peu de mucus, quelques cellules épithéliales.

Le 9 mai : quelques cellules épithéliales, de nombreuses cellules kératinisées.

Le 10 mai : seulement des cellules kératinisées.

La souris n° 2 reçoit :

Le 6 mai : une injection de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 1
Le 7 mai : deux injections de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 2
Le 8 mai : trois injections de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 3
Le 9 mai : une injection de 0 cm ³ 25.....	0 cm ³ 25 × 1

Total..... 1 cm³ 75

L'ouverture vaginale se produit après la 6^e injection (9 mai).

Les frottis vaginaux montrent :

Le 9 mai, un peu de mucus, quelques cellules épithéliales;

Le 10 mai : seulement des cellules kératinisées.

Donc le liquide injecté a déterminé l'œstrus chez les deux animaux.

Les animaux sont sacrifiés le 10 mai :

Il n'y a aucune modification de l'ovaire, mais par contre un développement marqué du tractus génital.

OBSERVATION 7

Mme A..., 37 ans.

Tumeur du Douglas : tuberculose ancienne des trompes avec foyer calcifié adhérent au vagin.

Hystérectomie totale le 24 septembre 1934, avec greffes.

Le 10 octobre : les greffes ne fonctionnent pas.

Bouffées de chaleur fréquentes, insomnie, nervosité.

Augmentation de poids : 3 kilogrammes.

La cicatrice vaginale est douloureuse.

Traitement. — Date des injections : 12, 13, 15, 17, 19, 20 novembre 1934; 13, 14, 15, 17, 19 décembre 1934.

11 injections de complexe hormonal gamétotrope.

110 unités-souris lutéinisation.

Résultat. — Réactivation partielle des greffes.

Après la 2^e injection : fièvre, malaise général.

Le 11 février : la greffe gauche est devenue douloureuse; elle a 1 cm. 5 de haut sur 0 cm. 5 de large.

La malade est revue le 16 mars : les bouffées de chaleur ont moins fréquentes.

OBSERVATION 8

Mme M..., 40 ans.

Fibrome et grossesse.

Hystérectomie subtotale le 11 septembre 1934, avec greffes.

Quatre mois après l'intervention, les greffes n'ont pas encore fonctionné. La malade se plaint de bouffées de chaleur fréquentes, de vertige, de céphalée, d'augmentation de poids.

Traitement. — Dates des injections : 14, 15, 16, 17, 18, 19 janvier 1935; 25, 26, 27, 28 février; 1^{er}, 2 mars.

12 injections de complexe hormonal gamétotrope.

120 unités-souris lutéinisation.

Résultats. — Amélioration des troubles fonctionnels et augmentation de volume des greffes.

Après chaque série : malaise, fatigue sans fièvre.

Après la 6^e injection, la greffe droite grossit et devient douloureuse pendant 15 jours:

Le 25 février, elle mesure 2 cm. sur 1 cm. 5.

Les bouffées de chaleur disparaissent progressivement, de même que les vertiges.

Après la 12^e injection, la greffe gauche commence à grossir, mais ne devient pas aussi volumineuse que la droite.

Le 2 mai, la greffe gauche a 1 cm. 5 de diamètre.

La malade ne présente plus de troubles fonctionnels.

OBSERVATION 9

Mme G..., 40 ans.

Rétroversion. Salpingite. Appendicite.

Hystérectomie subtotale le 3 octobre 1933, avec greffes.

Bouffées de chaleur aussitôt après l'opération.

En avril 1934 : les greffes fonctionnent pour la première fois; les bouffées de chaleur disparaissent.

En septembre 1934 : les greffes ne fonctionnent plus; la malade a beaucoup de bouffées de chaleur.

Augmentation de poids de 3 kgs en 3 mois; céphalée tenace.

Traitement. — Dates des injections : 9, 10, 12 novembre 1934.

3 injections de complexe hormonal gamétotrope.

30 unités-souris lutéinisation.

Puis traitement par le benzoate de folliculiné.

Résultats. — Après la première injection, température à 39°.

La malade n'a pas continué le traitement.

Le 14 janvier : peu d'amélioration, les bouffées de chaleur ont un peu diminué.

La malade est mise au traitement par le benzoate de folliculiné.

Ex.

Deux notions paraissent importantes :

l'âge de la malade;

l'âge de la greffe.

1° Femmes jusqu'à 30 ans environ.

a) Greffes n'ayant pas fonctionné :

Déclenchement de la fonction des greffes.

L. obs. 1

B. obs. 2

L. obs. 6 : développement folliculaire.

b) Greffes ayant fonctionné :

1. Réactivation des greffes.

C. obs. 3

C. obs. 4 : développement folliculaire.

2. Réactivation partielle.

P. obs. 5

2° Femmes plus âgées.

a) Greffes n'ayant pas fonctionné :

1. Déclenchement de l'activité des greffes.

M. obs. 8

2. Réactivation partielle.

A. obs. 7

b) Greffes ayant fonctionné :

Pas d'action et n'a pas supporté le traitement.

G. obs. 9

CONCLUSIONS

1° Chez la femme, on peut, par la palpation et la ponction des greffes sous-cutanées, explorer directement l'ovaire et savoir s'il y a eu développement folliculaire.

2° Il est possible de réactiver des greffes ovariennes dont la fonction avait disparu depuis plusieurs mois par l'injection de complexe hormonal dit antéhypophysaire trouvé dans l'urine de femme enceinte ou mitosine gamétotrope.

Cette réactivation se traduit :

— subjectivement : par l'amélioration des troubles fonctionnels de castration qui sont secondaires à l'absence de la fonction ovarienne;

— anatomiquement : on peut obtenir le développement folliculaire avec sécrétion de liquide folliculaire;

— au point de vue biologique, on peut caractériser l'activité folliculinique du liquide de ponction.

3° Par l'injection de mitosine gamétotrope, il est possible de déclencher l'activité de greffes n'ayant pas encore fonctionné.

Cette action est beaucoup moins caractéristique, car il pourrait s'agir d'une simple simultanéité entre le traitement et l'entrée en fonction des greffes.

Cependant, la rapidité avec laquelle les effets ont suivi la thérapeutique, l'importance du développement ovarien obtenu, permettent de penser qu'il ne s'agit pas seulement d'une coïncidence.

4° Dans ces effets thérapeutiques, il semble qu'il y ait

un rapport important entre le déclanchement ou la reprise de la fonction des greffes et l'âge de la malade.

5° Ces observations permettent d'affirmer que le complexe hormonal dit antéhypophysaire d'origine urinaire ou mitosine gamétotrope est actif sur l'ovaire de la femme.

6° Ces substances hormonales agissent chez la femme adulte en réaction d'addition et à une dose de l'ordre du milligramme.

Vu : *Le Président de Thèse,*
Prof^r A. GOSSET.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (E.). — Sex and internal secretions (Baillière, Londres, 1932).
- ARON (M.). — L'Hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes génitales (gonado-stimuline). (*Libr. « Union », Strasbourg, 1932-33.*)
- ASCHHEIM (S.). — Praktische und wissenschaftliche Ergebnisse aus Harnuntersuchungen auf Hypophysenvorderlappenhormone. (*Kongres Sex. Vorsch.*, p. 425, 1931.)
— Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne. (*Karger, 1933.*)
- ASCHHEIM et ZONDEK. — Hypophysenvorderlappenhormone und Ovariahormone im Harn von Schwangeren. (*Klin. Woch.*, 1932.)
- EIZOU (Y.). — Greffes ovariennes, leur intérêt pratique. (*Thèse Paris, 1932.*)
- BRINDEAU (A.) et HINGLAIS (H.). — Action de doses connues d'Hormone préhypophysaire chez la lapine adulte. (*C. R. S. B.*, 1932, t. CXI, p. 604.)
— Contribution à l'étude quantitative de l'action des Hormones préhypophysaires chez la lapine adulte. (*C. R. S. B.*, t. CXI, p. 582, 1932.)
— Contribution à l'étude quantitative des Hormones préhypophysaires dans les humeurs de la femme enceinte. (*C. R. S. B.*, t. CXI, p. 988, 1932.)
— Recherches sur les propriétés physiologiques du Prolan. (*Presse Méd.*, 24 octobre 1934.)
- BROUHA et SIMONNET. — Sur le mode d'action de certains extraits de lobe antérieur d'hypophyse. (*C. R. S. B.*, 1928, t. XCIX, p. 759.)

- CARIDROIT (F.). — Etude histo-physiologique de la transplantation testiculaire et ovarienne chez les Gallinacés. (*Bull. Biol. de la Fr. et Belg.*, 1926, t. LX, fasc. 2.)
- CHAMPY et KELLER. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. (*Doin*, 1928.)
- CORNER (G. W.) et ALLEN (W.). — Physiology of the Corpus luteum. Production of a special uterine reaction by extracts Corpus luteum. (*Amer. J. Phy.* 88, 326, 1929.)
- COURRIER et KEHL. — Sur le mode d'action des extraits hypophysaires antérieurs. (*C. R. S. B.*, 1929, t. C, p. 711.)
- COURRIER, KEHL et RAYNAUD. — Action des extraits hypophysaires et folliculaires chez la Guenon impubère. (*C. R. S. B.*, 1929, t. CI, p. 1.093.)
- COURRIER. — Les Hormones sexuelles femelles. (*C. R. S. B.*, 1931, t. CVII, p. 1.367.)
- COURRIER et GROS. — Action des substances urinaires gamétotropes chez la femelle impubère du Singe. (*C. R. S. B.*, 1934, t. XCVI.)
- DOUAY (E.). — Greffes ovariennes. (*Gaz. Méd. Fr.*, 1^{er} mars 1932.)
- ENGLE (E.). — Difference in reponse of female Macacus Monkey to Extracts of anterior pituitary and human pregnancy urine. (*Proc. Soc. Exp. Biol. med.*, t. XXX, 1933, p. 530.)
- EVANS, SIMPSON, AUSTIN. — The hypophyseal substance giving increased. Gonadotropic effects when combined, with Prolan. (*Journ. exp. Med.*, 1933, t. 57, p. 897.)
- FEVOLD, HISAW, LEONARD. — The Gonad stimulating and the luteinizing. Hormone of the anterior lobe of hypophysis. (*Ann. Journ. of Phy.*, t. 97, 1931.)
- FEVOLD, HISAW, HELLBAUM, HERTZ. — Sex Hormones of anterior lobe of hypophysis. Further purification of a follicular stimulating factor and the physiological effects on immature Rats and Rabbits. (*Am. Journ. of Phy.*, t. 104, 1933.)
- FIESSINGER (N.). — Physio-pathologie des syndromes endocriniens. (*Masson*, 1933.)
- FIESSINGER (N.) et MORICARD (R.). — De la signification et des

conditions d'apparition des effets de lutéinisation d'ovaire de souris impubère après injection d'urine de femme ménopausique.

- Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection d'extrait d'urine de femme atteinte de cancer de l'utérus. (*C. R. S. B.*, 1934, t. CXV, p. 1.602-1.603.)

FUNK et ZEFIROW. — The preparation of Gonadotropic hormones from normal urines and urine of pregnancy. (*Bioch. J.* 26, 204, 1931.)

HISAW, FEVOLD, LEONARD. — Effects of hypopheasal extraits on sexually immature monkeys. (*Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 1931, t. XXIX, p. 204.)

HISAW, HERTZ, HELLBAUM, FEVOLD. — Luteinization of ovary of sexually immature monkey. (*Proc. Soc. Exp. Bio. Med.*, 1932, t. XXX, p. 39-41.)

JAYLE. — Traitement des troubles de la ménopause artificielle. (*Bruxelles Méd.*, n° 43, 1933.)

JEANNENEY. — Sur un critère de vitalité des greffons ovariens. (*Gaz. Heb. Sc. Méd.*, 16 avril 1933, p. 250.)

- Traitement chirurgical des insuffisances ovariennes. (3^e Congrès Gyn., mai 1934.)
- De l'effet des injections hormonales sur l'évolution des greffes ovariennes. (*Bul. et Mém. de la Soc. N. Chir.*, 13 avril 1935, p. 513.)

LAROCHE (G.) et SIMONNET. — Etude physiologique et chimique d'une Hormone anté-hypophysaire. (*Presse Méd.*, n° 36, mai 1932.)

- Propriétés pharmacodynamiques des extraits de lobe antérieur d'hypophyse. (*Ann. de Méd.*, 1933, t. XXXIII, p. 124.)

LAROCHE (G.) et MEURS-BLATTER. — Traitement opothérapique de l'insuffisance ovarienne. (*Gyn. et Obst.*, mai 1934.)

MAUCLAIRE (P.). — Les Greffes chirurgicales. (*Baillière*, 1932.)

MAY (R.). — Les transplantations des glandes sexuelles et leurs effets physiologiques chez les vertébrés jeunes et adultes.

I. — Batraciens. — II. — Oiseaux. (*Bull. Soc. Sex.*, 1933.)

III. — Mammifères. (*Bull. Soc. Sex.*, mai 1933.)

- Action vicariante durable de la greffe intra-oculaire de thyroïde de Raton nouveau-né sur le développement du Rat blanc

éthyroïdé. (*Extr. des Ar. Biol.*, 1933.)

— La transplantation animale. (*Gauthier-Villars*, 1932.)

MORICARD (R.). — Follicule en voie de transformation lutéinique avec ovule inclus en mitose de maturation. Définition de l'action des mitosines A et B. (*Soc. Ana.*, Paris, 2 mars 1933.)

— Relations entre les mitoses de maturation ovulaire et la formation du corps jaune, après injection d'urine de femme enceinte à la souris impubère. (*C. R. S. B.*, t. CXIII, 1933.)

— Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la folliculine. (*Thèse Paris*, 1934.)

— Etude des modifications de la zone de Golgi des cellules péri-ovocytaires dans leurs rapports avec le développement de l'ovocyte et le déclenchement de la mitose de maturation précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le Lapin. Note présentée par A. Gosset. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 3 décembre 1934, t. 199, p. 1.448-1.450.)

— Existence de relations entre la Mitosine gamétotrope, les modifications du vacuome radié et le déclenchement de la mitose réductionnelle précessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le Lapin. Note présentée par A. Gosset. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 10 décembre 1934, t. 199, p. 1.667-1.669.)

PROUST (R.). — Chirurgie de l'appareil génital de la femme. (*Masson*, 1933.)

PROUST, MORICARD, RODIER. — De l'élévation du taux de l'Hormone antéhypophysaire dans les urines dans les cas de métro-pathie d'origine ovarienne. (*Gyn. et Obst.*, janvier 1935.)

PROUST et MORICARD. — De l'effet des injections hormonales sur l'évolution des greffes ovariennes. (*Bull. et Mém. de la Soc. N. de Chir.*, 16 mars 1935, t. LXI, p. 343.)

PROUST, PARAT et PALMER. — La placentation dans les grossesses tubaires. (*Bull. de la Soc. d'Obst. et Gyn.*, n° 10, décembre 1934, p. 694.)

TUFFIER et BOUR. — Greffes d'ovaires. Résultats expérimentaux et cliniques concernant la menstruation, la fécondation, la grossesse. (*Presse Méd.*, 1925.)

ZONDEK. — Die hormone des Ovariums und des Hypophysenworderlappens. (*Springer*, 1931.)

